

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-522425

(P2005-522425A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4164	A 6 1 K 31/4164	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4965	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-563559 (P2003-563559)	(71) 出願人	504294167
(86) (22) 出願日	平成15年1月30日 (2003.1.30)		ビコラル ビーティーワイ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月4日 (2004.10.4)		オーストラリア国 ビクトリア州 アーマ
(86) 国際出願番号	PCT/AU2003/000093		デイル ハイ ストリート 1 2 3 3
(87) 国際公開番号	W02003/063869	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成15年8月7日 (2003.8.7)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	PS 0228	(74) 代理人	100108774
(32) 優先日	平成14年1月31日 (2002.1.31)		弁理士 橋本 一憲
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		(72) 発明者	アンダーソン デイビッド アンドリュー
			オーストラリア国 ビクトリア州 プラン
			スウィック エドワード ストリート 6
			4
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス性化合物

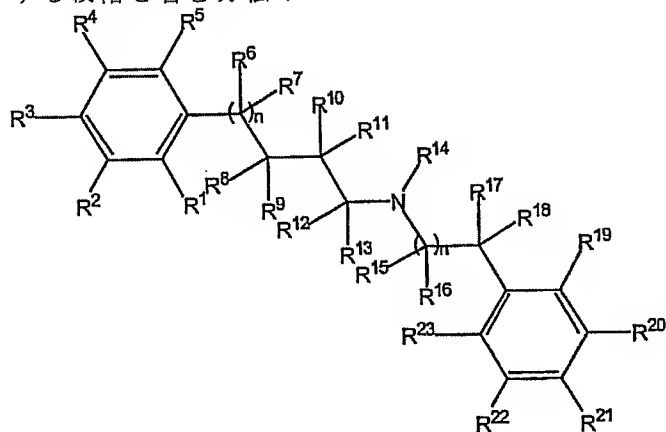
(57) 【要約】

本発明は、概して、ウイルス感染に関連する症状の改善に有用な化合物に関するものである。特に本発明は、細胞表面または細胞内の膜状構造及び／もしくは膜貫通構造に対する生理学的効果を示し、かつ、直接または間接的に、ウイルス感染、プロセッシング、及び／または細胞からの放出を減少させ、抑制し、またはさもなくば妨害する化合物の使用に関する。更により具体的には、本発明は、脊椎動物及び特にヒト被験者におけるウイルス感染の予防、治療、及び／または症状の軽減において、少なくとも一つの宿主細胞イオンチャンネルを調節する、一つまたは複数の化合物の使用を意図したものである。化合物は単独で、またはイオンチャネリングを阻害する、抑制する、または少なくとも弱めるような他の化合物と組み合わせて提供されうる。本発明の好ましい態様は、これに限定されないが、ライノウイルスまたはエンテロウイルス種のような、ある種のピコルナウイルス科のウイルス病原体による感染を、予防する、減少させる、または治療するための、ヒトを含む脊椎動物の治療的管理における、上述の抗ウイルス性化合物の使用である。

【特許請求の範囲】

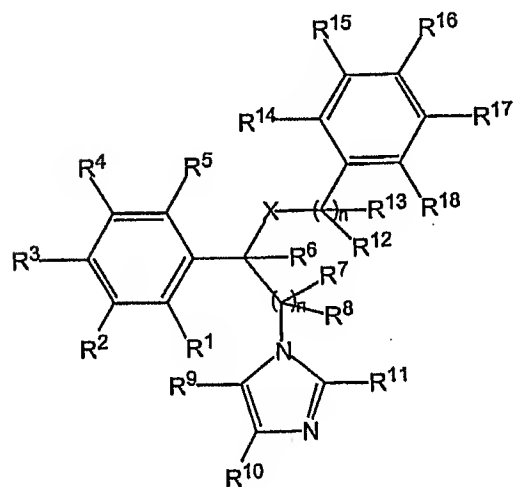
【請求項 1】

脊椎動物におけるピコルナウイルス感染の影響を改善する方法であって、動物に、下記式 I～IV の化合物またはこれらの親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む方法：

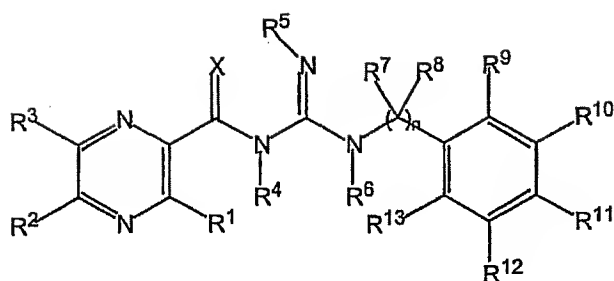


10

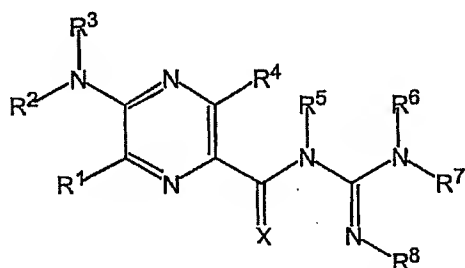
20



30



III



IV

(式中、nは0～10個の原子であり、n及びXの両方は、同じまたは異なっていてもよく、それぞれ、炭素、酸素、窒素、硫黄、リン、珪素、ホウ素、ヒ素、及び、セレンから選択され；

R₁からR₂₃は同じまたは異なっていてもよく、それぞれ、水素、F、Cl、Br、I、CN、NC、NO₂、CF₃、COR₁、CO₂R₁、OR₁、SR₁、NR₁R₂、N(=O)₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、B(R₁)₂、(C=X)R₁またはX(C=X)R₁(式中、Xは、硫黄、酸素、及び窒素から選択される)；C₁-C₂₀アルキル(分枝及び/または直鎖)、C₁-C₂₀アリールアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₁₀アルドキシ、C₁-C₁₀アルキルカルボニル、C₆-C₁₄アリアル、C₁-C₁₄ヘテロアリアル、C₁-C₁₄複素環、C₂-C₁₀アルケニル、C₁-C₁₀ヘテロアリアルアルキル、C₁-C₁₀アルコキシアルキル、C₁-C₁₀ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ハロアルコキシ、C₁-C₁₀[CN、NC、OR₁、SR₁、NR₁R₂、N(=O)₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、B(R₁)₂]アルキルから選択され、アリアルは、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、NC、COR₁、CO₂R₁、OR₁、SR₁、NR₁R₂、N(=O)₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、B(R₁)₂]アルキルを含む任意の形式の置換基を持つC₆-C₁₄であり、ヘテロアリアルは、オキサゾリル、チアザオイル、チエニル、フリル、1-イソベンゾフラニル、3H-ピロリル、2H-ピロリル、N-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドイル、インドリル、プリニル、フタラジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾイル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,5-オキサトリアゾリル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドレニル、2-イソベンザゾリル、1,5-ピリンジニル、ピラノ[3,4-b]ピロリル、イソインダゾリル、インドキサジニル、ベンゾキサゾリル、アントラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-b]ピリジニル、ピリド[3,2-b]ピリジニル、ピリド[4,3-b]ピリジニルである)。

【請求項2】

化合物が、化合物に曝露された細胞からのウイルスの複製及び/または放出の量を減らすのに十分な期間および条件下で投与される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

10

20

30

40

50

化合物が、薬学的に許容される対イオンと共に投与される、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

対イオンが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、及びコハク酸から選択される、請求項3記載の方法。

【請求項5】

化合物が、イオン輸送経路を阻害する、請求項1記載の方法。

【請求項6】

化合物が、ペラパミルまたはその官能基誘導体である、請求項1記載の方法。

【請求項7】

化合物が、エコナゾールまたはその官能基誘導体である、請求項1記載の方法。

10

【請求項8】

化合物が、ベンザミルまたはその官能基誘導体である、請求項1記載の方法。

【請求項9】

化合物が、5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド (EIPA) またはその官能基誘導体である、請求項1記載の方法。

【請求項10】

化合物が、アミロライドまたはその官能基誘導体である、請求項1記載の方法。

【請求項11】

脊椎動物が哺乳類である、請求項1または6または7または8または9または10記載の方法。

20

【請求項12】

哺乳類がヒトである、請求項11記載の方法。

【請求項13】

ピコルナウイルス科のウイルスがライノウイルスである、請求項1記載の方法。

【請求項14】

ピコルナウイルス科のウイルスがエンテロウイルスである、請求項1記載の方法。

【請求項15】

ライノウイルスが、ウシライノウイルス1、2、及び3、ヒトライノウイルス1A、及び、ヒトライノウイルス1～100から選択される、請求項13記載の方法。

【請求項16】

エンテロウイルスが、ウシエンテロウイルス1及び2、ヒトコクサッキーウイルスA1～22、ヒトコクサッキーウイルスA24、ヒトコクサッキーウイルスB1～6、ヒトエコーウイルス1～7、9、11～27、及び29～33、ヒトエンテロウイルス68～71、ヒトポリオウイルス1、2、及び3、ブタエンテロウイルス、サルエンテロウイルス1～18、ならびにポリュイスクウイルスから選択される、請求項14記載の方法。

30

【請求項17】

脊椎動物におけるピコルナウイルス科ウイルスのウイルス感染の治療のための薬剤の製造における、イオン輸送経路を阻害する化合物の使用。

【請求項18】

脊椎動物が哺乳類である、請求項17記載の使用。

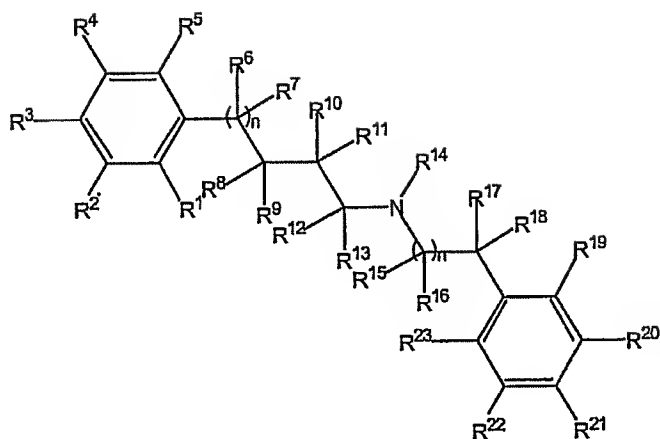
【請求項19】

哺乳類がヒトである、請求項18記載の使用。

40

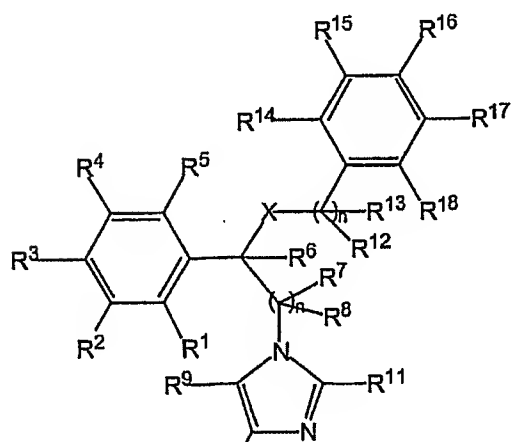
【請求項20】

化合物が、下記式1～IVの化合物またはこれらの親化合物から選択される、請求項17または18または19記載の使用：



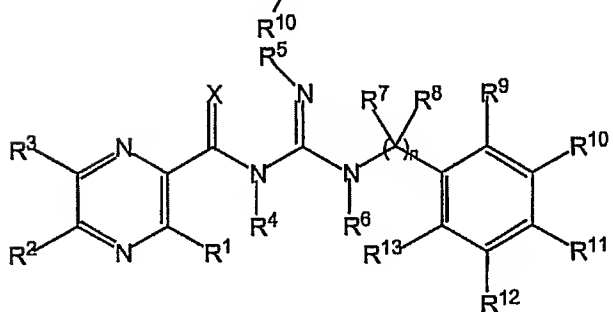
I

10



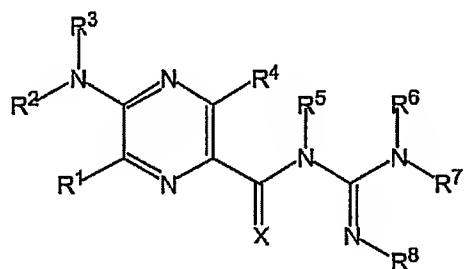
II

20



III

30



IV

40

(式中、nは0～10個の原子であり、n及びXの両方は、同じまたは異なってもよく、それぞれ、炭素、酸素、窒素、硫黄、リン、珪素、ホウ素、ヒ素、及び、セレンから選択され；

R₁からR₂₃は同じまたは異なってもよく、それぞれ、水素、F、Cl、Br、I、CN、NC、N 50

O_2 、 CF_3 、 COR_1 、 CO_2R_1 、 OR_1 、 SR_1 、 NR_1R_2 、 $N(=O)_2$ 、 NR_1OR_2 、 ONR_1R_2 、 SOR_1 、 SO_2R_1 、 SO_3R_1 、 $SONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $SO_3NR_1R_2$ 、 $P(R_1)_3$ 、 $P(=O)(R_1)_3$ 、 $Si(R_1)_3$ 、 $B(R_1)_2$ 、 $(C=X)R_1$ または $X(C=X)R_1$ （式中、Xは、硫黄、酸素、及び窒素から選択される）； C_1 - C_{20} アルキル（分枝及び／または直鎖）、 C_1 - C_{20} アリールアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_{10} アルドキシ、 C_1 - C_{10} アルキルカルボニル、 C_6 - C_{14} アリール、 C_1 - C_{14} ヘテロアリール、 C_1 - C_{14} 複素環、 C_2 - C_{10} アルケニル、 C_1 - C_{10} ヘテロアリールアルキル、 C_1 - C_{10} アルコキシアルキル、 C_1 - C_{10} ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ハロアルコキシ、 C_1 - C_{10} [CN、NC、 OR_1 、 SR_1 、 NR_1R_2 、 $N(=O)_2$ 、 NR_1OR_2 、 ONR_1R_2 、 SOR_1 、 SO_2R_1 、 SO_3R_1 、 $SONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $SO_3NR_1R_2$ 、 $P(R_1)_3$ 、 $P(=O)(R_1)_3$ 、 $Si(R_1)_3$ 、 $B(R_1)_2$]アルキルから選択され、アリールは、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、NC、 COR_1 、 CO_2R_1 、 OR_1 、 SR_1 、 NR_1R_2 、 $N(=O)_2$ 、 NR_1OR_2 、 ONR_1R_2 、 SOR_1 、 SO_2R_1 、 SO_3R_1 、 $SONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $SO_3NR_1R_2$ 、 $P(R_1)_3$ 、 $P(=O)(R_1)_3$ 、 $Si(R_1)_3$ 、 $B(R_1)_2$]アルキルを含む任意の形式の置換基を持つ C_6 - C_{14} であり、ヘテロアリールは、オキサゾリル、チアザオイル、チエニル、フリル、1-イソベンゾフラニル、3H-ピロリル、2H-ピロリル、N-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドイル、インドリル、プリニル、フタラジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾイル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,5-オキサトリアゾリル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドレニル、2-イソベンザゾリル、1,5-ピリンジニル、ピラノ[3,4-b]ピロリル、イソインダゾリル、インドキサジニル、ベンゾキサゾリル、アントラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-b]ピリジニル、ピリド[3,2-b]ピリジニル、ピリド[4,3-b]ピリジニルである）。

【請求項 2 1】

化合物が、ベラパミル、ベンザミル、エコナゾール、EIPA、及びアミロライド、またはそれらの誘導体、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項20記載の使用。

【請求項 2 2】

ピコルナウイルス科のウイルスが、ライノウイルスまたはエンテロウイルスである、請求項21記載の使用。

【請求項 2 3】

脊椎動物におけるライノウイルスまたはエンテロウイルスへの感染の影響を改善する方法であって、動物に、式I～IVの化合物またはその親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む方法。

【請求項 2 4】

化合物が、ベラパミル、ベンザミル、エコナゾール、EIPA、及びアミロライドから選択される、請求項23記載の方法。

【請求項 2 5】

脊椎動物が哺乳類である、請求項23または24記載の方法。

【請求項 2 6】

哺乳類がヒトである、請求項25記載の方法。

【請求項 2 7】

ベラパミル、ベンザミル、エコナゾール、EIPA、及びアミロライド、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される一つまたは複数の化合物、ならびに、薬学的に許容される担体及び／または希釈剤を含む、ウイルス感染の治療のために使用される際の、薬学的調製物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、概して、ウイルス感染に関連した症状の改善に有用な化合物に関する。更に詳しくは、本発明は、細胞上のもしくは細胞内の膜の、及び／または膜貫通の構造に生理学上の効果を示し、直接または間接に、ウイルスの感染、プロセッシング、及び／または細胞からの放出を減少させ、抑制し、または妨げる、化合物の使用に関する。更に詳しくは、本発明は、脊椎動物及び特にヒトにおけるウイルス感染の予防、治療、及び／または症状の軽減に関する少なくとも一つの宿主細胞イオンチャンネルを調節する、一つまたは複数の化合物の使用を意図する。化合物は、単独で、または、イオンチャンネルを阻害し、または、抑制し、または少なくとも減少させるような他の化合物と組み合わせて、提供されうる。本発明の好ましい態様は、これに限定されないがライノウイルスまたはエンテロウイルス種のようなピコルナウイルス科の病原体の特定の種類による感染を、予防し、減少させ、または治療するための、ヒトを含む脊椎動物の治療的管理における、前記抗ウイルス化合物の使用である。

10

【背景技術】

【0002】

先行技術の説明

本明細書中で著者により引用された出版物の文献の詳細は、本明細書の最後に集められている。

20

【0003】

本明細書中のいかなる先行技術への言及も、この先行技術が任意の国の一般的な共通知識の一部を構成しているという承認でも示唆でもなく、かつそのように認識されるべきでない。

【0004】

ウイルス病原体を治療する薬の開発は、長い間世界中で、医療研究者の目標の一つとされてきたが、この仕事に対する非常な関心にもかかわらず、膨大な数のウイルス仲介性の疾病を効果的に治療的管理するために有効な抗ウイルス薬は未だ必要である。

【0005】

宿主生物においてウイルスの広がりを実効果的に抑制する薬物の探索は、多数の問題に遭遇している。簡単に言うと、これらには、多くのウイルスが免疫系の発見メカニズムの活性化を妨げる能力、免疫系に発見される前に複製し広がる能力、及びウイルス性たんぱく質の高い変異率が含まれる。

30

【0006】

ピコルナウイルスファミリーは、ヒトに、最もありふれておりかつしばしば重篤な、ウイルス仲介性の疾病を引き起こす、汎存種のウイルス病原体の種である。この種により引き起こされる疾病の範囲は、ウイルス性髄膜炎、灰白髄炎、ある種の心筋炎、ライノウイルス感染を含む。ライノウイルスは、急性鼻咽頭炎（通常の風邪）の全症例の80%以上を引き起こしており[Montoら、Clin. Ther. 10:1615-27, 2001]、それゆえ、活動に最も多くの制限を作り、西洋の国々で一年間に最も多くの医師の相談を必要とする、呼吸感染の原因である。

40

【0007】

ピコルナウイルスファミリーはまた、獣医学的にも重要である。アフトウイルス属は、最近の、経済的に甚大な被害をもたらす、家畜の口蹄疫の原因である。

【0008】

したがって、ヒト及び同様に家畜に感染する能力を有するために、この病原体群は、世界中で重大な経済的負担となっている。

【0009】

プレコナリル（Preconaril）のような新しい薬が、ライノウイルス及び他の型のピコルナウイルス感染の治療を特定の目的として開発されてきたが、これらの薬の重大な欠点は

50

、プレコナリル耐性ウイルス株の形成の可能性があることである (Turner, Antiviral Res. 49(1): 1-14, 2001)。これは、変異し、宿主細胞へのウイルスの侵入と細胞中でのそれに続く複製の過程における、一つまたは複数の段階を抑制するようにデザインされた抗ウイルス化合物の影響をしのぐウイルスの高い能力の結果である。

【0010】

研究によって、ある種のピコルナウイルス科による感染は、感染した細胞の細胞内イオンレベルの変化を引き起こすことが見出された。特に、ポリオウイルス及びコクサッキーウイルスは、細胞質内のカルシウム濃度の上昇を引き起こし (Irurzumら、J.Virol. 69(8): 5142-6, 1995; van Kuppeveldら、EMBO J. 16(12): 3519-32, 1997)、脳脊髄炎ウイルス感染はポリオウイルス感染と共に、細胞のナトリウム及びカルシウムイオンホメオスタシスを乱すことが見出された (Egbertsら、J.Virol. 22(3): 591-7, 1977; Nair, J.Virol. 37(1): 268-73, 1981; Nairら、J.Virol. 31(1): 184-9, 1979)。これらのイオン輸送における変化の最終的な結果とは、ナトリウム及び／またはカルシウムイオンの細胞原形質への流入と考えられる。

10

【0011】

本発明によれば、化合物は、宿主細胞のイオンチャネルの透過性を変えることで特徴付けられ、驚くべきことに、これらの化合物がウイルス、特にピコルナウイルス科の種の複製及び／または広がりを制御することに効果的であることが見出された。

【発明の開示】

【0012】

20

発明の概要

本明細書を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「含む」という用語、または「含む」または「含んでいる」のような変化形は、述べられた要素または完全体または要素または完全体の集合体を含み、いかなる他の要素または完全体または要素または完全体の集合体を除外するものではないことを意味すると理解するものとする。

【0013】

本発明は、これに限定されないが、ヒト、家畜、鳥類、ペット、及び実験動物のような脊椎動物におけるウイルス感染を治療または予防するための方法を提供する。化合物は、脊椎動物の細胞の中へまたは外へイオンを通すことを許容する膜構造または膜貫通構造の活性を調節する能力により、一般的に定義される。

30

【0014】

好ましい態様では、これらの膜構造または膜貫通構造はイオンチャネルと呼ばれ、好ましい化合物は一般的に「イオンチャネルブロッカー」または「イオンチャネル修飾因子」として考えられる。そのような化合物は、とりわけ、オープンチャネル状態（完全な活性化）、部分活性化、抑制またはイオンチャネルの完全な阻害を起こすような、イオンチャネルの機能特性を変えるために提案される。

【0015】

本発明で意図される化合物は、本明細書中で定義されている式I～IVに表される。好ましい化合物は、ベラパミル（式V）、エコナゾール（式VI）、ベンザミル（式VII）及び5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド[EIPA]（式VIII）、及び、EIPAの親化合物であるアミロライド（式IX）である。すべてのそれらの化合物への言及は、それらの誘導体と共にそれらの薬学的塩を含む。

40

【0016】

化合物は単独で、または、お互いに組み合わせて、または抗ウイルス特性、イオンチャネル阻害特性をもつ化合物、または他のウイルス感染の症状の改善を容易にする化合物と組み合わせて投与されうる。

【0017】

したがって、化合物は、その化合物及び一つまたは複数の薬学的に許容される担体及び／または希釈剤を含む薬学的組成物の形になりうる。

【0018】

50

ウイルスは、一般的に、これに限定されないが、ライノウイルスまたはエンテロウイルスの種のようなピコルナウイルス科の種である。

【0019】

好ましい態様では、化合物は、患者に、ウイルス感染の症状を改善し、またはウイルス感染を防ぐまたは減らすのに十分な時間及び条件の下で投与される。

【0020】

本発明は更に、ヒトのような脊椎動物のウイルス感染の治療または予防のための薬剤の製造における、一般式I～IVの化合物、または更に具体的には、ベラパミル、エコナゾール、ベンザミル及び／またはEIPA、ならびにその親化合物であるアミロライドの使用を提供する。EIPA及びベラパミルは、ライノウイルスに対して特に効果的であると判定された。アミロライド及びベンザミルはエンテロウイルスに対して特に効果的である。

10

【0021】

本発明の「化合物」への言及は、式I～IVの一般化合物、及び、式V～IXの特定の化合物を意味する。「化合物」という用語はまた、「化学的薬剤」、ならびに「治療剤」及び「活性成分」及び「活性」を包含する。

【0022】

発明の詳細な説明

本発明は、細胞上または細胞内の、脊椎動物、及び特にヒトのウイルス感染の予防、治療、及び／または症状の緩和のためにウイルス病原体の毒性を減らすための、膜構造または膜貫通構造に生理学的効果を示す化合物の使用を部分的に含む。脊椎動物は、家畜、鳥類、ペット、及び研究用動物、並びにヒトを含む。ヒトが特に好ましい。

20

【0023】

本文脈における「病原性」という用語は、ウイルスが宿主細胞においてプロセッシングを受けてウイルス粒子を産生する能力を含む。

【0024】

「プロセッシング」という用語は、細胞内または表面へのウイルス粒子またはウイルス核酸分子の付着及び浸透、ウイルス核酸の複製、ウイルス誘導たんぱく質の合成、及び、ウイルス粒子の組み立て及び放出を含む。

【0025】

「病原体」という用語は、病原性であると一般的に考えられるかどうかにかかわらず、感染の症状を引き起こすレベルの感染を引き起こす、または少なくとも容易にする、任意のウイルスをも含む。

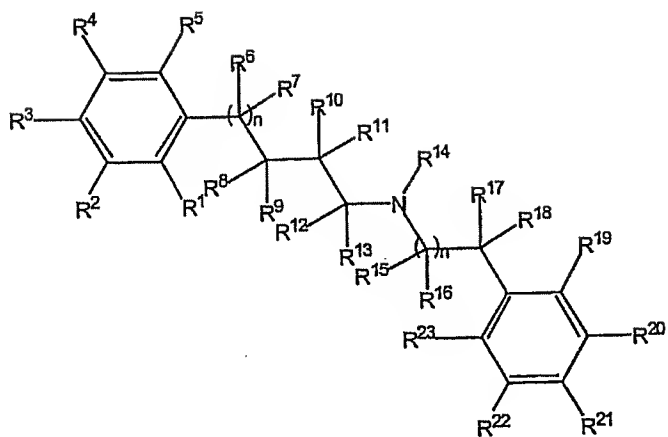
30

【0026】

「症状」とは、健康障害もしくは感染の身体的指標のような目に見える症状、または、例えば免疫試験により同定される感染を含む。

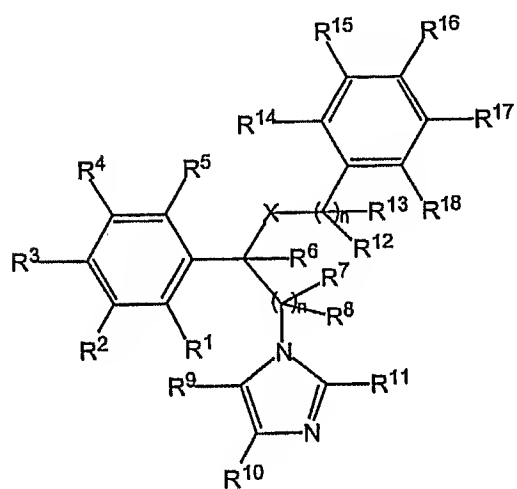
【0027】

したがって、本発明の一つの局面は、脊椎動物におけるピコルナウイルス感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、動物に、式I～IVの化合物またはこれらの親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む：



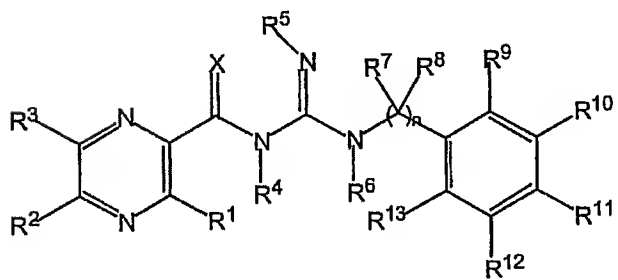
I

10



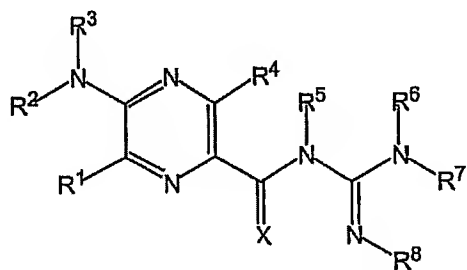
II

20



III

30



IV

40

(式中、nは0～10個の原子であり、n及びXの両方は、同じまたは異なってもよく、それぞれ、炭素、酸素、窒素、硫黄、リン、珪素、ホウ素、ヒ素、及び、セレンから選択され；

50

R₁からR₂₃は同じまたは異なってもよく、それぞれ、水素、F、Cl、Br、I、CN、NC、N₂O₂、CF₃、COR₁、CO₂R₁、OR₁、SR₁、NR₁R₂、N(=O)₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、B(R₁)₂、(C=X)R₁またはX(C=X)R₁（式中、Xは、硫黄、酸素、及び窒素から選択される）；C₁-C₂₀アルキル（分枝及び／または直鎖）、C₁-C₂₀アリールアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₁₀アルドキシ、C₁-C₁₀アルキルカルボニル、C₆-C₁₄アリール、C₁-C₁₄ヘテロアリール、C₁-C₁₄複素環、C₂-C₁₀アルケニル、C₁-C₁₀ヘテロアリールアルキル、C₁-C₁₀アルコキシアルキル、C₁-C₁₀ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ハロアルコキシ、C₁-C₁₀ [CN、NC、OR₁、SR₁、NR₁R₂、N(=O)₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、B(R₁)₂]アルキルから選択され、アリールは、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、NC、COR₁、CO₂R₁、OR₁、SR₁、NR₁R₂、N(=O)₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、B(R₁)₂]アルキルを含む任意の形式の置換基を持つC₆-C₁₄であり、ヘテロアリールは、オキサゾリル、チアザオイル、チエニル、フリル、1-イソベンゾフラニル、3H-ピロリル、2H-ピロリル、N-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドイル、インドリル、プリニル、フタラジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾイル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,5-オキサトリアゾリル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドレニル、2-イソベンザゾリル、1,5-ピリンジニル、ピラノ[3,4-b]ピロリル、イソインダゾリル、インドキサジニル、ベンゾキサゾリル、アントラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-b]ピリジニル、ピリド[3,2-b]ピリジニル、ピリド[4,3-b]ピリジニルである）。

10

20

【0028】

一般に、化合物の投与は、化合物に曝露された細胞から、ウイルスの複製及び／またはウイルスの放出の量を減らすのに十分な期間および条件下で行われる。代替的に、またはそれに加えて、投与は、感染の症状が減るまたは改善するための期間および条件下で行われる。

30

【0029】

本発明の化合物はまた、これに限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、及びコハク酸を含む酸と形成した塩などのような薬学的に許容される両立できる対イオンと共に投与されうる。

【0030】

本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、特定の数の炭素原子を持つ、直鎖または分枝の飽和脂肪族炭化水素基を指す。「ハロアルキル」という用語は、少なくとも一つのハロゲンによって置換されたアルキル基を指す。同様に、「ハロアルコキシ」という用語は、少なくとも一つのハロゲンにより置換されたアルコキシ基を指す。本明細書中で用いられる「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。C₂-C₁₀アルキニル、または、C₂-C₁₀アルケニルは分枝または直鎖の、アリール及び／またはヘテロアリールが付加された基を含みうる

40

【0031】

本明細書で用いられる「アリール」という用語は、フェニル、またはナフチル、アントラセニル、特にフェニルのような、芳香族炭素環系を指す。好適には、アリールは、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OR₁、COR₁、CO₂R₁、NHR₁、NR₁R₂、NR₁OR₂、ONR₁R₂、SOR₁、SO₂R₁、SO₃R₁、SONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SO₃NR₁R₂、P(R₁)₃、P(=O)(R₁)₃、Si(R₁)₃、BR₂を含むモノ、ジ、トリ-置換基を持つC₆-C₁₄であり、式中、R₁及びR₂はR₁-R₂₃と同じように定義さ

50

れている。

【0032】

本明細書で用いられる「ハロアルキル」という用語は、分枝及び直鎖の両方の、特定の数の炭素原子を持つ、1またはそれ以上のハロゲン（例えば C_xF_y ；式中、 $x=1\sim3$ かつ $y=1\sim(2x+1)$ ）で置換された飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。「アルドキシ」とは、酸素ブリッジを通して結合した、指定された数の炭素原子を持つアルキル基を表す。「シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル及びシクロオクチルのような、単環系、二環系、および多環系を含む、飽和した環基を含むことを意図している。シクロアルキルは、ビシクロアルキルを含み、「ビシクロアルキル」とは、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタンなどのような、飽和ビシクロ環基を含む。「アルケニル」とは、エテニル、プロペニルなどのような、直鎖または分枝の配置の炭化水素鎖と、鎖の安定な点で起こりうる一つまたは複数の不飽和炭素-炭素結合を含むことを意図している。「アルキニル」とは、エチニル、プロピニルなどのような、直鎖または分枝の配置の炭化水素鎖と、鎖の安定な点で起こりうる一つまたは複数の炭素-炭素三重結合を含むことを意図している。「アルキルカルボニル」とは、カルボニル基を通して指定された位置で化合物の残りと結合した、指定された数の炭素原子のアルキル基を含むことを意図している。「アルキルカルボニロキシ」とは、カルボニル基に結合し、そのカルボニル基は酸素原子を通して指定された位置で化合物の残りと結合している、指定された数の炭素原子のアルキル基を含むことを意図している。

10

20

【0033】

本明細書で用いられる「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。「対イオン」とは、塩化物、臭化物、水酸化物、酢酸塩、硫酸塩などのような、小さい、負に帯電している種を表すために用いられている。

【0034】

本明細書で用いられる「置換された」という用語は、指定された原子の通常の原子価を超えないという条件、および、置換が安定な化合物を結果として生み出すという条件で、指定された原子上で、一つまたは複数の水素が、指示された群から選択されるもので置き換えられることを意味している。

【0035】

本明細書で用いられる「複素環」、「複素環の」、「複素環系」などの用語は、単環、複合環（例えば、二環式、三環式、または他の類似の架橋した環系または置換基）、または、多縮合環を持ち、少なくとも環の一つに、窒素、酸素または硫黄のような少なくとも一つのヘテロ原子を持つ、飽和、不飽和、または芳香族炭素環基を指す。この用語はまた、少なくとも一つの環が芳香族である複素環を指す「ヘテロアリール」を含む。いかなる複素環基またはヘテロアリール基も、上記で定義したように、無置換か、一つまたは複数の基で、任意に置換されていても良い。さらに、二環または三環ヘテロアリール基は、完全に、または部分的に飽和している少なくとも一つの環を含みえる。適当なヘテロアリール基は、これに限られるものではないが、オキサゾリル、チアザオイル、チエニル、フリル、1-イソベンゾフラニル、3H-ピロリル、2H-ピロリル、N-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドイル、インドリル、プリニル、フタラジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾイル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,5-オキサトリアゾリル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドレニル、2-イソベンザゾリル、1,5-ピリンジニル、ピラノ[3,4-b]ピロリル、イソインダゾリル、インドキサジニル、ベナオキサゾリル、アントラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-b]ピリジニル、及びピリド[3,2-b]ピ

30

40

50

リジニル、ピリド[4,3-b]ピリジニルを含む。

【0036】

複素環系は、部分的に及び完全に飽和したヘテロアリアル誘導体を含む。複素環系は、基のいかなる数の炭素原子またはヘテロ原子を通して、他の基と結合していてもよく、飽和、及び、不飽和である。

【0037】

式I~IVで定義された化合物、または、これらの化合物の一つまたは複数の親化合物は、膜構造及び/または膜貫通構造に、生理学的効果を引き起こすことが提案される。特に、本発明がいずれか一つの理論または作用機序に制限されることを意図するわけではないが、式I~IVの化合物またはその親化合物は、イオンチャネルの機能または活性を阻害し、または低下させると考えられている。この効果は、「イオンチャネルブロッカー」という用語に、大まかに包含されているが、「ブロッカー」という用語は、イオンチャネル活性の完全な阻害または妨害を必要とするものではない。「イオンチャネルモジュレーター」という用語もまた使用される。

10

【0038】

以下の本明細書における「イオンチャネル」への言及は、これに限られるものではないが、下記の種類の膜結合性のイオンチャネル、及び、それらのすべてのアイソフォームを含む：

電位開口型 Na^+ チャネル、非電位開口型 Na^+ チャネル、 Na^+/H^+ 交換体、 Na^+ -グルコース輸送体、 $\text{Na}^+/\text{ミオイノシトール共輸送体}$ 、 $\text{Na}^+/\text{ヨウ素共輸送体}$ 、 Na^+ -依存マルチビタミン輸送体を含むナトリウムチャネル、電位センサーとして、及び、 Ca^{2+} -選択的細孔として働く電位開口型 Ca^{2+} チャネル（このチャネル型は、骨格筋、脳、心筋、神経内分泌器官、及び網膜にあるL型 Ca^{2+} チャネル、シナプス前性であり、神経伝達物質放出にかかわるN型 Ca^{2+} チャネル、神経筋接合部における神経伝達物質の放出にかかわるP型 Ca^{2+} チャネル、Q型 Ca^{2+} チャネル、R型 Ca^{2+} チャネル及びT型 Ca^{2+} チャネルを含む）、容量性 Ca^{2+} 流入チャネル、リガンド開口型 Ca^{2+} 流入チャネル（例えば、 Ca^{2+} 輸送ATPase）、細胞内 Ca^{2+} 放出チャネルとして働く、R_{YR}1、R_{YR}2、R_{YR}3、ニコチン酸アデニンジヌクレオチドリン酸（NAAP）受容体、スフィンゴ脂質受容体（EDG1）及びIP3受容体を含む細胞内 Ca^{2+} チャネル、 Ca^{2+} センサー、電位開口型 K^+ チャネル、内向き整流 K^+ チャネル、遅延整流 K^+ チャネル、 Ca^{2+} 感応性 K^+ チャネル（高コンダクタンス、中コンダクタンス、及び低コンダクタンス）、ATP感応性 K^+ チャネル、ナトリウム活性化 K^+ チャネル、細胞容量感応性 K^+ チャネル、A型 K^+ チャネル、受容体共役 K^+ チャネル。

20

30

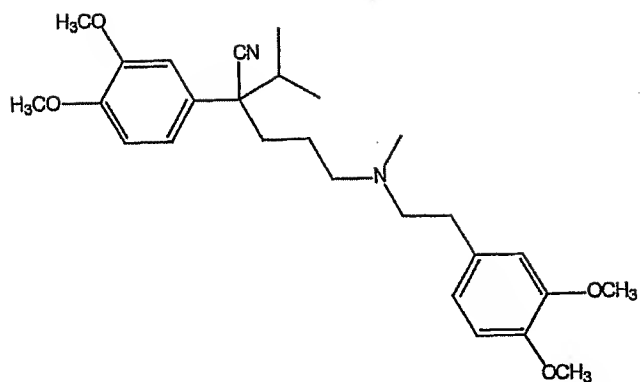
【0039】

好ましい態様では、イオンチャネルモジュレーターにより影響を受ける宿主細胞のイオンチャネルは、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ 交換体、 Na^+/H^+ 交換体、リガンド開口型及び電位開口型 Ca^{2+} チャネル、及びストア感受性 Ca^{2+} チャネルから選ばれる。

【0040】

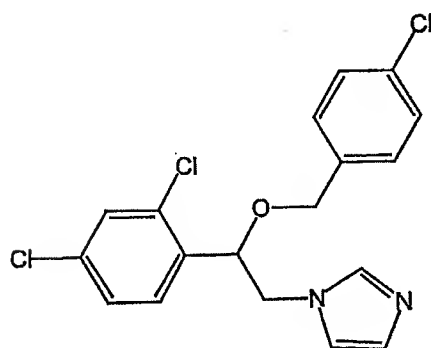
好ましい態様では、式I~IVに含まれる化合物は、ベラパミル（式V）、エコナゾール（式VI）、ベンザミル（式VII）、及び5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド[EIPA]（式VIII）である。

40



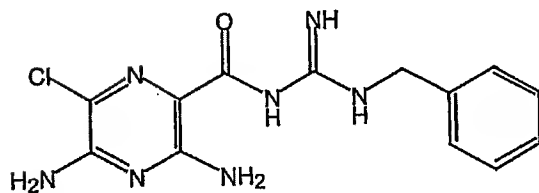
V

10



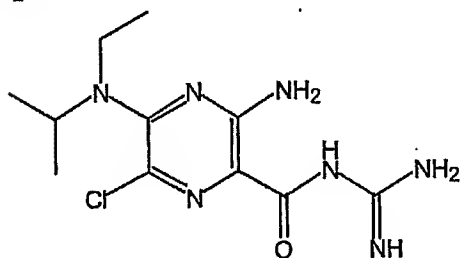
VI

20



VII

30

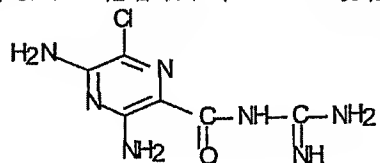


VIII

40

【 0 0 4 1 】

他の好ましい化合物は、EIPAの親化合物であるアミロライド(式IX)である。



IX

【 0 0 4 2 】

したがって、本発明の好ましい局面は、脊椎動物におけるピコルナウイルス感染の影響を改善する方法を提供し、本方法は、動物に、ベラパミル、ベンザミル、エコナゾール、

50

5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド[EIPA]、及びアミロライド、もしくはそれらの誘導体、及び／またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

【0043】

本明細書におけるベラパミル、ベンザミル、エコナゾール、EIPA、及びアミロライドへの言及は、それらの誘導体を含む。そのような誘導体の例は、好ましくは、一般式I~IVの化合物の範囲内に入る化合物である。

【0044】

脊椎動物は上記で定義されたとおりであり、ヒトを含む。

【0045】

したがって、本発明の他の局面は、脊椎動物におけるピコルナウイルス科のウイルスによる感染を予防または治療する方法を意図しており、本方法は、動物に、ベラパミル、ベンザミル、エコナゾール、EIPA、及びアミロライド、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに／またはそれらの誘導体から選択される化合物を有効量投与する段階を含む、前記誘導体は、本明細書で定義された一般式I~IV内の化合物から選択される。

【0046】

ベラパミル及びEIPAは、ライノウイルスに対して特に有効である。

【0047】

アミロライド及びベンザミルはエンテロウイルスに対して特に効果的である。

【0048】

これらの化合物の効果は、他を除外するものではないが、好ましくは、イオンチャネルの調節を引き起こす、及び／またはイオンチャネル調節特性を示すものである。

【0049】

本明細書で意図される「イオンチャネルの調節」及び「イオンチャネル調節特性」という用語は、オープンチャネル状態（完全な活性化）、部分活性化、イオンチャネルの抑制及び完全阻害をするような、イオンチャネルの機能特性を変える能力を含む。イオンチャネルの調節は、イオンチャネルブロッカーまたはモジュレーターにより引き起こされうる。

【0050】

化合物は単独で、または、お互いに組み合わせて、及び／または他のイオンチャネルブロッカーと組み合わせて用いられうる。本発明により意図される他の宿主細胞のイオンチャネル阻害剤は、これに限られるものではないが、Na⁺チャネルブロッカー：テトロドトキシン、サキシトキシン、コノトキシン、サソリ毒、イソギンチャク毒、パトラコトキシン、シガトキシン、グラヤノトキシン、リドカイン、フェニトイン、アミロライド、ベンザミル、EIPA；Ca²⁺チャネルブロッカー：ジヒドロピリジン（例えば、ニフェジピン）、フェニルアルキルアミン（例えば、ベラパミル）、ベンゾチアゼピン（例えば、ジルケアゼム）、カルシセプチン、アガトキシン、SNX-325（Segestra クモ毒）、SNX-482（Hysteroscates gigas クモ毒）、ニッケルイオン、ミベフラジル、クルトキシン（Kurtoxin）、コノトキシン、エコナゾール、EIPA；内向き整流K⁺チャネルブロッカー：LY97241、ガブーンバイパー蛇毒、Sr²⁺、Ba²⁺、Cs²⁺；遅延整流K⁺チャネルブロッカー：4-アミノピリジン、デンドロトキシン、フェンシクリジン、ファイロジン、9-アミノアクリジン、マルガトキシン（Margatoxin）、インペラトートキシン（Imperator toxin）、カリブドトキシン；高コンダクタンスCa²⁺感応性K⁺チャネルブロッカー：イベリオトキシン（Iberiotoxin）、(+)-ツボクラリン、カリブドトキシン、ノキシウストキシン（Noxiustoxin）、ペニトレム（Penitrem）-A、TEA；中コンダクタンスCa²⁺感応性K⁺チャネルブロッカー：セティディル（Cetiedil）、トリフロオロペラジン、ハロペリドール；低コンダクタンスCa²⁺感応性K⁺チャネルブロッカー：アパミン、ロイウロトキシン（Leiurotoxin）1、(+)-ツボクラリンを含む。

【0051】

ピコルナウイルス科であると意図されるウイルスは、これに限定されないが、下記を含

10

20

30

40

50

む。

種類	ウイルス名(異名)に続き(頭文字)
エンテロウイルス	ウシエンテロウイルス 1 (BEV-1) ウシエンテロウイルス 2 (BEV-2) ヒトコクサッキーウイルス A 1 to 22 (CAV-1 ~ 22) ヒトコクサッキーウイルス A 24 (CAV-24) ヒトコクサッキーウイルス B 1 to 6 (CBV-1 ~ 6) ヒトエコーウイルス 1 to 7 (EV-1 ~ 7) ヒトエコーウイルス 9 (EV-9) ヒトエコーウイルス 11 to 27 (EV-11 ~ 27) ヒトエコーウイルス 29 to 33 (EV-29 ~ 33) ヒトエンテロウイルス 68 to 71 (HEV68 ~ 71) ヒトポリオウイルス 1 (HPV-1) ヒトポリオウイルス 2 (HPV-2) ヒトポリオウイルス 3 (HPV-3) ブタエンテロウイルス 1 to 11 (PEV-1 ~ 11) サルエンテロウイルス 1 to 18 (SEV-1 ~ 18) ピリユイスクウイルス
ライノウイルス	ウシライノウイルス 1 (BRV-1) ウシライノウイルス 2 (BRV-2) ウシライノウイルス 3 (BRV-3) ヒトラインウイルス 1A (HRV-1A) ヒトラインウイルス 1 to 100 (HRV-1 ~ 100)
ヘパトウイルス	A 型肝炎ウイルス (HAV) サル A 型肝炎ウイルス (SHAV)
カルジオウイルス	脳心筋炎ウイルス (EMCV) (コロンビア SK ウイルス); (メンゴウイルス) (マウスエルバーフィールドウイルス) タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス (TMEV) (マウスポリオウイルス)
アフタウイルス	口蹄疫ウイルス A (FMDV-A) 口蹄疫ウイルス ASIA 1 (FMDV-ASIA1) 口蹄疫ウイルス C (FMDV-C) 口蹄疫ウイルス O (FMDV-O) 口蹄疫ウイルス SAT 1 (FMDV-SAT1) 口蹄疫ウイルス SAT 2 (FMDV-SAT2) 口蹄疫ウイルス SAT 3 (FMDV-SAT3)
パレコウイルス	ヒトパレコウイルス
エルボウイルス	ウマ B 型鼻炎ウイルス
コボウイルス	アイチウイルス
デシオウイルス	ブタデシオウイルス

10

20

30

【 0 0 5 2 】

したがって、本発明は、脊椎動物におけるピコルナウイルス感染の診断、予防、治療、及び／または症状の軽減のために、ピコルナウイルス科のウイルスの毒性を減らすためのイオンチャンネル阻害特性を持った物質の使用に基づく。

40

【 0 0 5 3 】

好ましくは、本発明のピコルナウイルス科のウイルスは、ライノウイルスまたはエンテロウイルスである。

【 0 0 5 4 】

したがって、本発明は、脊椎動物におけるライノウイルスまたはエンテロウイルスの感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、動物に、式 I ~ IV の化合物またはその親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

【 0 0 5 5 】

アミロライドは EIPA の親化合物の例である。

50

【0056】

更に具体的には、本発明は、脊椎動物におけるライノウイルスまたはエンテロウイルスの感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、動物に、式V～IXの化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

【0057】

更により具体的には、ライノウイルス属及びエンテロウイルス属のウイルス種は、エコーウイルス11(EV11)、コクサッキーウイルスB3(CVB3)、及びライノウイルス2(RV2)及びライノウイルス14(RV14)である。

【0058】

上記で述べた「脊椎動物」とは、霊長類、ヒト、家畜（例えば、羊、馬、牛、ロバ、豚、ヤギ）、実験動物（例えば、マウス、ウサギ、モルモット）、ペット（例えば、猫、犬）、ならびに、鳥類、爬虫類、両生類を含む。もっとも好ましい脊椎動物はヒトである。本発明の脊椎動物は、本明細書で被験者とも呼ばれうる。

10

【0059】

したがって、本発明は、ヒトにおけるピコルナウイルス感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、ヒトに、式I～IVの化合物またはその親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

【0060】

したがって、本発明は、ヒトにおけるピコルナウイルス感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、ヒトに、式V～IXの化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

20

【0061】

したがって、本発明は、ヒトにおけるライノウイルスまたはエンテロウイルスの感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、ヒトに、式I～IVの化合物またはその親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

【0062】

したがって、本発明は、ヒトにおけるライノウイルスまたはエンテロウイルスの感染の影響を改善する方法を意図しており、本方法は、ヒトに、式V～IXの化合物またはその親化合物から選択される一つまたは複数の化合物を有効量投与する段階を含む。

30

【0063】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される塩」とは、式(I～IV)の任意の親化合物が、式(I～IV)の化合物の酸塩または塩基塩をそれぞれ作ることによって修飾された、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例は、これに限定されないが、無機酸または有機酸の、アミンのような塩基性残基との塩；アルカリまたは有機塩の、カルボン酸のような酸残基との塩、およびそれと同様のものを含む。

【0064】

本発明の化合物は、プロドラッグの形状であってよい。

【0065】

「プロドラッグ」とは、プロドラッグを脊椎動物に投与したときに、インビボで式I～IVの化合物またはその親化合物または式V～IXの化合物である、活性親ドラッグを放出する共有結合している担体と考えられる。式I～IVまたはV～IXの化合物またはその親化合物のプロドラッグは、修飾が、通常の方法またはインビボで、親化合物になるように開裂するように、化合物に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミン、またはスルフヒドリル基が、被験者に投与されたときに、それぞれ遊離したヒドロキシ基、アミン基、またはスルフヒドリル基を形成するように開裂するいかなる基と結合した、式I～IVの化合物を含む。プロドラッグの例は、これに限定されないが、式I～IVの化合物のアルコール及びアミン官能基の、酢酸エステル、ギ酸エステル、安息香酸エステル誘導体；式I～IVの化合物のアルコール及びフェノール官能基の、リン酸エステル、ジメチルグリシンエステル、及びカルボキシアシルエステルなどを含む。

40

【0066】

50

式I~IVの化合物またはその親化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された、式I~IVの化合物またはその親化合物の通常の前毒性の塩または第4級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような通常の前毒性の塩は、塩酸、臭酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸などのような無機酸から誘導されたもの；酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルモイック酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などのような有機酸から調製された塩を含む。

【0067】

10

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性基または酸性基を含む、式I~IVの化合物またはその親化合物から、通常の前性的方法により合成されうる。一般に、そのような塩は、フリーの前酸または塩基の形のこれらの化合物を、水中または、有機溶媒中またはその二つの混合物中で、化学量論的に適当な塩基または酸と反応させることにより調製され得、一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような、無水媒体が好ましい。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1985、p1418に見つけられ、その開示は参照として本明細書に組み入れられる。

【0068】

「治療」という用語は、最も広い意味で用いられ、疾病の前防、ならびに、疾病の徴候及び症状の效果の改善を容易にすることをを含む。

20

【0069】

「前防」という用語もまた、本明細書で最も広い意味で用いられ、疾病の進展の危険の減少を含む。ある条件では、薬剤は前防的に患者を治療するように働きうる。更に、薬剤の前防的投与により、薬剤は、疾病の状態の治療を伴いうる。「治療」または「前防」という用語は、疾病の有害效果を減らすという、または、免疫系の前応またはその中の成分を強化して徴候及び／もしくは症状を改善するという、または、疾病により引き起こされるか助長される徴候及び／もしくは症状の進展の危険を改善するという、意図される結果を限定すると認識されるべきではない。

【0070】

30

本発明は更に、本発明の化合物を含む、疾病の治療に有用な薬学的組成物に及ぶ。この点で、本発明の化学的前剤は、ライノウイルスのような疾病の治療または前防のための活性成分として用いられうる。化学的前剤は、それら自身で、または、適当な薬学的に許容される担体と混ぜた薬学的組成物として投与されうる。

【0071】

有効量が投与される。有効量とは、ウイルスの複製、プロセッシング、及び／または付着または放出を抑制し、減少させ、またはさもなければ妨害するのに効果的な量である、治療的有效量を含む。一つの態様では、治療的有效量は、イオンチャネルを抑制し、阻害し、または少なくとも部分的に阻害する量である。したがって、有効量とは、イオンチャネルを阻害するのに効果的な量でありうる。化合物がイオンチャネルを阻害する能力は、ウイルスの複製及び／またはプロセッシングにおける下流への效果によって、容易に観察することができる。

40

【0072】

したがって、本発明はまた、式I~IVの化合物またはその親化合物によって本明細書で定義された、一つまたは複数の化合物を、一つまたは複数の薬学的に許容される担体及び／または希釈剤と共に含む、ウイルス感染の治療及び／または前防のための組成物を提供する。

【0073】

特定の治療条件に応じて、化学的前剤は、全身的にまたは局所的に製剤化され、投与されうる。製剤化及び投与の技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences (上記)に見

50

出されうる。適当な経路とは、例えば、経口投与、直腸投与、経粘膜投与、または腸内投与；点鼻薬、エアロゾル送達、および、筋肉内注射、皮下注射、髄内注射、ならびに、髄腔内注射、直接脳室内注射、静脈注射、腹腔内注射、~~鼻~~腔内注射、または眼内注射を含む非経口送達を含む。注射のために、本発明の化学的薬剤は、水溶液に製剤化され、好ましくは、ハanks液、リンゲル液、または生理食塩水のような、生理学的に両立する緩衝液に製剤化されうる。粘膜を通した投与では、浸透されるバリアに適した浸透剤が製剤化に用いられる。そのような浸透剤は、当技術分野で周知である。筋肉内及び皮下注射は、例えば、免疫調節性組成物およびワクチンの投与に適している。

【0074】

当技術分野において周知の薬学的に許容される担体を用いて、化学的薬剤を、経口投与に好適な剤形へと容易に製剤化することができる。そのような担体により、本発明の化合物を、治療対象の患者による経口摂取用の、錠剤、ピル、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、及び懸濁液などのような剤形へと製剤化できる。このような担体は、糖、デンプン、セルロース及びそれらの誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、野菜油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝液、乳化剤、等張性生理食塩水、及び、パイロジェンフリーの水から選択されうる。

【0075】

本発明の使用に適当な薬学的組成物は、意図された目的を達成するのに有効な量の活性成分を含む組成物を含む。患者に投与される薬剤の服用量は、患者に、被験者の炎症状態の存在に関連した症状の減少のような有益な反応を経時的に、引き起こすのに十分であるべきである。投与される薬剤の質は、被験者の年齢、性別、体重、及び全体的健康状態を含めて、治療される被験者に依存しうる。この点で、投与のための薬剤の正確な量は、医師の判断に依存するであろう。疾病の治療または予防において投与される化学的薬剤の効果的な量を決めるに当たって、医師は疾病の進行を評価しうる。いかなる場合においても、当業者は、本発明の化学的薬剤の適当な服用量を容易に決めうる。

【0076】

非経口投与のための薬学的製剤は、水溶性の活性化合物水溶液を含む。さらに、活性成分の懸濁液が、適当な油性注射懸濁液として調製される。適当な親油性の溶媒または媒体は、ごま油、または、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、またはリポソームのような、脂肪性の油を含む。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランのような、懸濁液の粘度を高める物質を含みうる。懸濁液は任意で、また、高濃度溶液の調製を許す化合物の溶解度を高める、適当な安定剤や薬剤を含みうる。

【0077】

経口使用のための薬学的調製物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせて、任意に、得られた混合物をすりつぶし、及び、望ましいならば、錠剤または糖衣錠のコアを得るために、適当な補助剤を加えた後に、顆粒の混合物を加工して、得ることができる。適当な賦形剤は、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖のような賦形剤、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／または、ポリビニルピロリドン(PVP)などのような、セルロース製剤である。望ましいならば、交差結合したポリビニルピロリドン、寒天、または、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤が加えられてもよい。そのような組成物はいかなる製剤化の方法によっても調製されうるが、そのすべての方法が、上記の一つまたは複数の化学的薬剤を、一つまたは複数の必要な成分を構成する担体と組み合わせる段階を含む。一般に、本発明の薬学的組成物は、例えば、通常の混合段階、溶解段階、顆粒化段階、糖衣錠製造段階、微粒子化段階、乳状化段階、カプセル化段階、封入段階、または凍結乾燥段階によるような、それ自体知られている方法により製造されうる。

【0078】

糖衣錠のコアは、適当なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が、任意に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／または二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適当な有機溶媒または溶媒混合物を含んで、用いられうる。染料または顔料が、区別のため、または、活性化合物の服用量の異なった組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに加えられる。

【0079】

経口的に用いられる薬学的組成物は、ゼラチンで作られた押しばめカプセル、ならびに、ゼラチン及び、グリセロールまたはソルビトールのような可塑剤で作られた軟封入カプセルを含む。押しばめカプセルは、活性成分を、ラクトースのような賦形剤、デンプンのような結合剤、及び／または、タルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、及び、任意に安定剤と混合して含む。軟カプセルにおいては、活性化合物は、脂肪性の油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールのような適当な液体に、溶解または懸濁されうる。更に、安定剤が加えられる。

10

【0080】

本発明の化学的薬剤の剤形は、この目的のために特別に設計された放出制御装置の注射もしくは移植、または付加的にこのように働くよう修正された他の型のインプラントを含む。本発明の薬剤の放出制御は、例えば、アクリル樹脂、ワックス、高脂肪族アルコール、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなある種のセルロース誘導体を含む疎水性のポリマーで同じものをコーティングすることによりもたらされうる。更に、放出制御は、他のポリマーマトリックス、リポソーム、及び／または微粒子を用いることによりもたらされうる。

20

【0081】

本発明の方法に用いられる任意の化学的薬剤に関して、治療上有効な服用量は、インビトロで感染の症状を減らすまたは改善するような、または、インビトロで免疫細胞を増強するような細胞培養アッセイから最初に予測されうる。例えば、服用量は、細胞培養で決定されるIC50を含む循環する濃度範囲（例えば、感染の最大半減の抑制を達成する試験薬剤の濃度）を達成するために、動物モデルから形成されうる。そのような情報は、ヒトに有効な服用量をさらに正確に決めるのに用いられうる。

【0082】

そのような化学的薬剤の毒性及び治療上の効力は、細胞培養または、例えば、LD50（母集団の50%致死量）及びED50（母集団の50%治療上有効な量）を決めるためのような実験動物における、製薬上の標準的な方法により、決定されうる。有毒と治療上有効の間の服用量比が治療係数であり、それは、LD50/ED50比により表されうる。大きい治療係数を示す化合物がより好ましい。このような細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータは、ヒトに使用する服用量の範囲を処方するのに用いられる。そのような化合物の服用量は、毒性が小さいかまたはまったくないED50を含む循環濃度の範囲に入るのが好ましい。服用量は、この範囲内で、用いられる剤形及び使用される投与の経路に応じて、変わりうる。正確な処方、投与の経路、及び服用量は、医師個人の患者の状態の観察により選択されうる（例えば、Finglら、The Pharmacological basis of Therapeutics, Ch.1 p1, 1975 中参照）。

30

40

【0083】

服用量及び間隔は、症状改善効果を維持するのに十分な、活性薬剤の血漿レベルを提供するように、個々に調節されうる。全身投与のための通常の患者の服用量は、1~2000mg/日、通常は、1~250mg/日、及び、典型的には、10~150mg/日の範囲にわたる。患者の体重の観点から言えば、通常の服用量は、0.02~25mg/kg/日、通常は、0.02~3mg/kg/日、典型的には、0.2~1.5 mg/kg/日の範囲にわたる。患者の体表面の部分の観点から言えば、通常の服用量は、0.5~1200mg/m²/日、通常は、0.5~150 mg/m²/日、典型的には、5~100 mg/m²/日の範囲にわたる。

【0084】

50

または、例えば、しばしば持効性製剤または徐放性製剤において、化合物の直接の組織への注射を通して、全身的よりむしろ局所的に化合物を投与しうる。更に、標的とした薬物送達系において、例えば、組織特異的な抗体でコーティングされたリポソームで、薬を投与しうる。リポソームは、標的化されて、組織により選択的に取り込まれると考えられる。局所投与または選択的取り込みの場合、薬剤の有効な局所濃度は、血漿濃度と関連しない可能性がある。

【0085】

本発明の化学的薬剤はまた、局所的に送達されうる。局所投与のために、0.001~5%またはそれ以上の化学的薬剤を含む組成物が、一般的に好ましい。局所投与の領域は、皮膚表面及び、また、膣、直腸、鼻、口、及びのどの粘膜組織を含む。皮膚及び粘膜を通した局所投与のための組成物は、腫れまたは赤みのような、炎症の徴候を起こすべきでない。

【0086】

局所組成物は、局所投与に適応した薬学的に許容される担体を含みうる。したがって、組成物は、例えば、懸濁液、溶液、軟膏、ローション、性的潤滑剤、クリーム、泡、エアロゾル、スプレー、坐薬、植込錠、吸入薬、錠剤、カプセル、ドライパウダー、シロップ、香油、またはトローチ剤の形をとりうる。そのような組成物の調製の方法は、製薬産業上周知である。

【0087】

一つの態様では、局所組成物は、例えば、患者の表皮または上皮の組織に、組成物を直接置くかまたは広げることにより、または、パッチを通して経皮的に、患者に局所投与される。そのような組成物は、例えば、ローション、クリーム、溶液、ゲル、及び、固体を含む。局所投与のための適当な担体は、好ましくは、持続性フィルムとして皮膚の上にとどまり、発汗または水の浸漬により除去されることを妨害する。一般的に、担体は、本来有機物であり、本発明の化学的薬剤をそこで分散し、または溶解させることができる。担体は、薬学的に許容される緩和薬、乳化剤、肥厚剤、溶媒、及びそれと同様のものを含みうる。

【0088】

本発明は、下記の非限定的な実施例を参照して述べられる。

【0089】

実施例

ライノウイルス及びエンテロウイルス属の以下の代表的なウイルスが、実験のために選ばれた：ライノウイルス2(RV2)、ライノウイルス14(RV14)、コクサッキーウイルスBE(CVB3)、及び、エコーウイルス11(EV11)。下記の二つの異なった株化細胞で、それぞれのウイルスが増殖される。RV2及びRV14はHEL細胞及びHeLa細胞で、CVB3はBS-C-1細胞及びHela（ヒトの頸髄腺癌）細胞で、EV11はBS-C-1（アフリカミドリ猿の腎臓、主要）細胞及びHEL（ヒトの肺の胚幹、主要）細胞で増殖される。二つの異なった株化細胞におけるウイルス株の増殖は、異なった細胞型が、異なったイオン輸送経路を用いるから行われる。

【0090】

細胞は低レベルのウイルス（0.01プラーク形成単位／細胞）に感染され、実験の過程で複数の感染サイクルを獲得する。複数の感染サイクルは、感染サイクルのどの段階に影響を与えるかにかかわらず、化合物の抗ウイルス活性を感知させる。ウイルスを接種された細胞は、異なった濃度の被験化合物を含む培地でインキュベートされ、用量反応曲線が、すべての化合物／ウイルス／細胞型の組み合わせで得られる。ウイルス収率が、実験の最後でプラークアッセイにより測定され、化合物で処理された試料の、処理されない細胞と比較した、ウイルス収率の減少が計算される。化合物の細胞毒性が、代謝性の色素Almar Blueを指標として用いた感染していない細胞の並行実験で測定される。

【0091】

抗ウイルスアッセイは下記のように決定される。12穴プレート中の単層のHeLa T（ヒトの頸髄腺癌）細胞は、1%v/vのウシ胎児血清(FBS)を加えたアール塩(MEM)を有する最小必須培地で、ライノウイルス2の細胞あたり0.01プラーク形成単位で感染され、または、培

10

20

30

40

50

地で1時間偽感染される。その後、イオン輸送ブロッカー（ベラパミル、5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド[EIPA]、エコナゾール、ベンザミル、またはアミロライド)を、2倍希釈で550 μ Mから0 μ M(薬非含有対照)の範囲の濃度で含む新鮮な培地で、接種菌液を入れ替える。細胞は更に、薬非含有対照において大規模な細胞の死滅が観察されるまで、34℃で70時間インキュベートされる。培養上清を伴った細胞を凍結融解し、それぞれの試料のウイルス力価をプラークアッセイにより決定する。

【0092】

対照として、細胞に対するイオン輸送ブロッカーの細胞毒性が試験される。

【0093】

HeLa T細胞における化合物の毒性は、感染していない細胞を用いて、ウイルス産生における効果と並行して行う実験で評価される。細胞は、12穴プレート中で、イオン輸送ブロッカーであるベラパミル、5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド[EIPA]、エコナゾール、ベンザミル、またはアミロライドを、550 μ M~0 μ Mの濃度で含むMEM (1%v/v FBS) 中で、34℃で70時間インキュベートされる。その後、細胞は、10mM トリスHCl、150mM NaCl、pH7.5で洗浄され、代謝活性の比色分析指示薬であるAImar Blue(Serotec) (10%)のMEM (1%v/v FBS) 溶液500 μ l/穴中で34℃で1時間インキュベートされる。この段階に続いて、培養上清の吸光度(A570-A600)を、分光光度計(Pharmacia Biotec)で読みとった。これらの条件の下で、吸光度の値は、それぞれの試料の細胞の代謝活性と比例している。HeLa細胞におけるEIPA及びベラパミルの効果は、図1及び図2と図3及び図4にそれぞれ示されている。これらの化合物によるウイルス産生の阻害と比較して、化合物の毒性は、HeLa細胞ではるかに少なかった。HeLa細胞におけるコクサッキーウイルスB3(エンテロウイルスの一種)に対するアミロライド及びベンザミルの効果は、図5及び図6に示されている。

【0094】

当業者は、本明細書に述べられた発明が、特に述べられたもの以外に、改変および修正が可能であることを理解すると考えられる。本発明は、それらの改変及び修正のすべてを含むと理解されるべきである。本発明はまた、本明細書で言及された、または、示された、すべての段階、特徴、組成物及び化合物を、個々にまたは集合的に含み、前記段階または特徴の任意の二つ以上の任意のすべての組み合わせも含む。

【0095】

引用文献

Monto *et al.*, *Clin. Ther.* 10: 1615-27, 2001

Turner, *Antiviral Res.* 49(1): 1-14, 2001

Irurzum *et al.*, *J. Virol.* 69(8): 5142-6, 1995

van Kuppeveld *et al.*, *EMBO J.* 16(12): 3519-32, 1997

【図面の簡単な説明】

【0096】

【図1】 5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロライド[EIPA]がライノ2ウイルス産生及びHeLa細胞に与える影響のグラフである。ウイルス産生(- Δ -)及び細胞代謝(- \circ -)は、EIPAの濃度(μ M)に対して測定された。

【図2】 ベラパミルがライノ14ウイルス産生及びHeLa細胞代謝に与える影響のグラフである。ウイルス産生(- Δ -)及び細胞代謝(- \circ -)は、EIPの濃度(μ M)に対して測定された。

【図3】 EIPAがライノ2ウイルス産生及びHeLa細胞に与える影響のグラフである。ウイルス産生(- Δ -)及び細胞代謝(- \circ -)は、ベラパミル(μ M)に対して測定された。

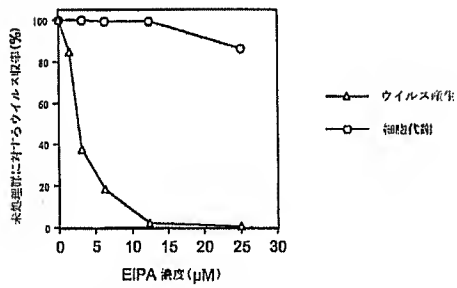
【図4】 ベラパミルがライノ14ウイルス産生及びHeLa細胞に与える影響のグラフである。ウイルス産生(- Δ -)及び細胞代謝(- \circ -)は、ベラパミル(μ M)に対して測定された。

【図5】 アミロライドがコクサッキーウイルスB3産生及びHeLa細胞に与える影響のグラフである。ウイルス産生(- Δ -)及び細胞代謝(- \circ -)は、アミロライド(μ M)に対して測定された。

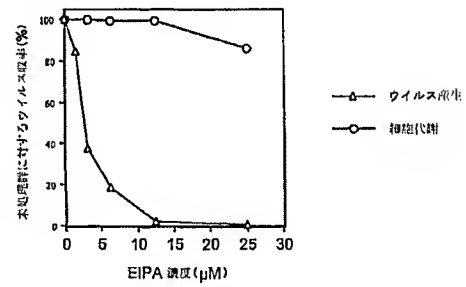
【図6】 ベンザミルがコクサッキーウイルスB3産生及びHeLa細胞に与える影響のグラフで

ある。ウイルス産生(-△-)及び細胞代謝(-○-)は、ペンザミル(μM)に対して測定された。

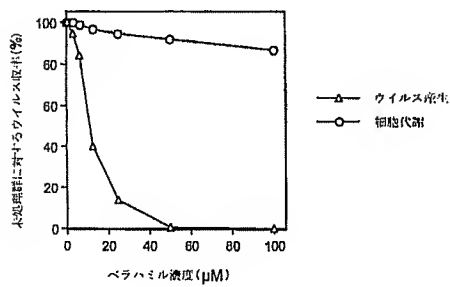
【図 1】
HeLa細胞におけるライノ2のEIPA処理



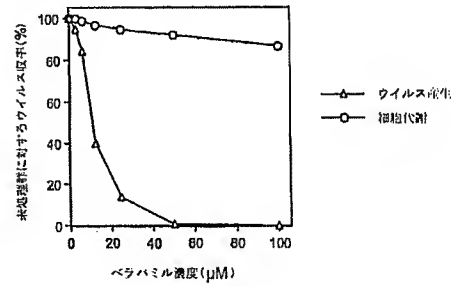
【図 3】
HeLa細胞におけるライノ14のEIPA処理



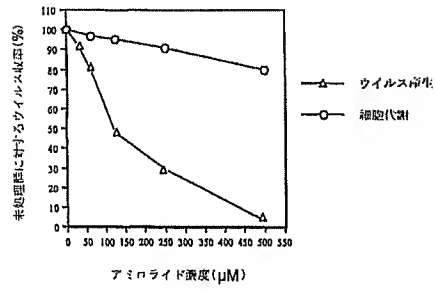
【図 2】
HeLa細胞におけるライノ2のベラバミル処理



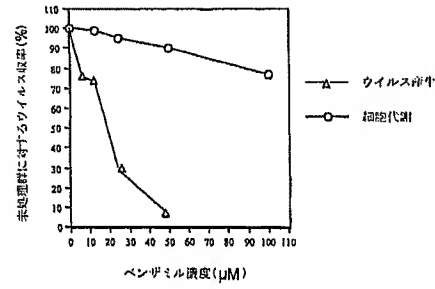
【図 4】
HeLa細胞におけるライノ14のベラバミル処理



【図 5】
HeLa 細胞におけるコクサッキーウイルス B3 のアミロライド処理



【図 6】
HeLa 細胞におけるコクサッキーウイルス B3 のベンザミル処理



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU03/00093
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : A61K 31/485, 31/52, 38/21, 45/06 A61P 31/12, 31/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Derwent, Medline, Chemical Abstracts and keywords		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Dong R et al., "Verapamil Ameliorates the Clinical and Pathological Course of Murine Myocarditis", <i>J.Clin.Invest.</i> , Vol.90, November 1992, pp 2022-2030. Abstract	1-27
A	Perez JF et al., "Characterisation of a Membrane Calcium Pathway Induced by Rotavirus Infection in Cultured Cells", <i>Journal of Virology</i> , Vol. 73, No. 3, March 1999, pp 2481-90. Whole Document	1-27
A	Ono A et al., "Transport of Envelope Proteins of Sendai Virus, HN and F ₀ , Is Blocked at different Steps by Thapsigargin and Other Perturbants to Intracellular Ca ²⁺ ", <i>J. Biochem.</i> , Vol. 116, No. 3, 1994, pp 649-56. Whole Document	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 March 2003		Date of mailing of the international search report - 4 APR 2003
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer ANDREW ACHILLEOS Telephone No: (02) 6283 2280

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU03/00093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Irurzun A et al., "Enhanced Intracellular Calcium Concentration during Poliovirus Infection", <i>Journal of Virology</i> , Vol. 69, No. 8, August 1995, pp 5142-46. Whole Document	1-27

フロントページの続き

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TC), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ガジナ エレナ ヴラディミロヴナ

オーストラリア国 ビクトリア州 ソーンベリー クライド ストリート 23

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC38 BC48 MA03 MA04 NA05 NA14 ZB33 ZC75

4C206 AA01 AA02 HA13 MA03 MA04 NA05 NA14 ZB33 ZC75